

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-527398

(P2002-527398A)

(43)公表日 平成14年8月27日(2002.8.27)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/663		A 6 1 K 31/663	4 C 0 7 6
9/16		9/16	4 C 0 8 6
9/20		9/20	
9/48		9/48	
47/12		47/12	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 33 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000-575516(P2000-575516)	(71)出願人	エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(86) (22)出願日	平成11年10月1日(1999.10.1)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(85)翻訳文提出日	平成13年4月6日(2001.4.6)		E AKTIENGESSELLSCHAF
(86)国際出願番号	PCT/EP99/07287		T
(87)国際公開番号	WO00/21540		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・グレ
(87)国際公開日	平成12年4月20日(2000.4.20)		ンツアーヘルストラツセ124
(31)優先権主張番号	98119102.6	(72)発明者	ガーベル, ロルフ-ディーター
(32)優先日	平成10年10月9日(1998.10.9)		ドイツ国、デー-68723 シュヴェトツィ
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ンゲン、クルプファルツリンク 96
		(72)発明者	ブライス, ヴァルター
			ドイツ国、デー-67433 ノイシュタット、
			マンデルリンク 70
		(74)代理人	弁理士 津国 肇 (外1名)
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジホスホン酸を含有する組成物

(57)【要約】

本発明は、活性物質としてジホスホン酸または生理学的に適合するその塩を含有し、その活性物質が、(場合によっては製薬学的佐剤を共に含む) 顆粒の形態で内相に存在し、外相が、投与形態の総重量に対し5重量%未満のステアリン酸の形態の潤滑剤を含有する、固体の製薬学的投与形態に関する。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性物質としてジホスホン酸、あるいは生理学的に適合するその塩または水和物を含有する、固体の製薬学的投与形態であって、その活性物質が、場合によっては製薬学的佐剤と共に顆粒の形態で内相にあり、外相が、投与形態の総重量に対し5重量%未満のステアリン酸の形態の潤滑剤を含有する投与形態。

【請求項2】 外相に、投与形態の総重量に対し0.1～3重量%のステアリン酸を含有する、請求項1記載の投与形態。

【請求項3】 外相に、投与形態の総重量に対し0.9～3重量%のステアリン酸を含有する、請求項1記載の投与形態。

【請求項4】 外相に、投与形態の総重量に対し1.5～2.7重量%のステアリン酸を含有する、請求項1～3のいずれか1項記載の投与形態。

【請求項5】 活性物質が、イバンドロネート、エチドロネート、クロドロネート、リセドロネート、パミドロネート、またはアレンドネート、あるいはその対応する遊離酸である、請求項1～4のいずれか1項記載の投与形態。

【請求項6】 活性物質が、0.25～100mg/単位用量の割合で存在する、請求項1～5のいずれか1項記載の投与形態。

【請求項7】 活性物質が、0.5～50mg/単位用量の割合で存在する、請求項1～5のいずれか1項記載の投与形態。

【請求項8】 崩壊剤の形態の追加の製薬学的佐剤を、外相に含有する、請求項1～7のいずれか記載の投与形態。

【請求項9】 崩壊剤が、架橋したポリビニルピロリドン（クロスポビドン（米国薬局方国民医薬品集））である、請求項8記載の投与形態。

【請求項10】 製薬学的佐剤と共に活性物質を、公知の方法で顆粒に転化し、5重量%未満のステアリン酸潤滑剤および場合によりその他の佐剤を、得られた内相に添加して、その混合物を、カプセルに充填するか、または圧縮して錠剤を形成する、請求項1～9記載の固体の製薬学的投与形態を製造する方法。

【請求項11】 外相中のステアリン酸およびその他の佐剤の全てを、その顆粒と個別に混合する、請求項10記載の方法。

(3)

【請求項12】 最初にステアリン酸を、外相用のその他の佐剤と混合し、その後得られた混合物を、該顆粒と混合する、請求項10記載の方法。

【請求項13】 以下に（詳細には実施例に）記載の製薬学的投与形態およびその製造。

(4)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性物質としてジホスホン酸または生理学的に適合するその塩、および外相中に潤滑剤としてステアリン酸を含有する、固体の製薬学的投与形態に関する。本発明は、前記投与形態を調製する方法にも関する。

【0002】

【従来技術】

ジホスホン酸の製薬学的投与形態は、カルシウム代謝疾患の処置として公知である。これらの活性物質を含有する薬物は、高カルシウム血症を処置するため、および骨転移からもたらされる腫瘍性骨溶解 (tumour osteolysis) を処置するためにも用いられる。それらは、骨粗しょう症およびその結果生じた疼痛の処置への使用にも成功することが可能である。

【0003】

この種の疾患を処置するための活性物質は、長期にわたって投与しなければならないことがしばしばあり、経口での適用は、通常、患者がより許容するために非常に有利である。

【0004】

経口の投与形態は、数種のジホスホン酸およびその塩の例で公知である。例えば、EP-B0275468、EP-B0625355 (両者ともベーリンガー・マンハイム社) および W093/21907 (レイラスOy社 (Leiras Oy)) は、クロドロン酸 (ジクロロメチレンジホスホン酸) またはその塩を含有する製薬学的調製物を開示している。W093/09785 (プロクター・アンド・ギャンブル・ファーマシューティカルズ社) は、リセドロネート (3-ピリジル-1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸の塩) の経口の投与形態を開示している。W093/21907およびW093/09785は、5または5.5を超えるpHでのみ溶解するコーティングと共に提供される経口の投与形態を記載している。目的は、その投与形態が胃を通過して移行し、活性成分が腸管においてのみ溶出されることを確実にすることである。

【0005】

(5)

先行技術で記載されるジホスホン酸またはその塩の固体投与形態は、活性物質および選択された製薬学的佐剤を含有し、より詳細には調製物がカプセル充填機または錠剤成形圧縮機で容易に処理され得ることを確実にするために、活性成分は内相において、選択された製薬学的佐剤は外相において適合性がなければならない。例えば、EP-B0275468は、顆粒中に、活性成分が80～95%の高割合、充填剤含量が2～10%、および潤滑剤含量が0～5%で、それに潤滑剤（好ましくはステアリン酸マグネシウムおよび滑石が1～5%の割合）の形態の外相を添加したクロドロネート含有薬物を記載している。

【0006】

カプセルまたは錠剤またはその他の固体投与形態の開発の際は、通常、外相の佐剤に特に注意が払われる。

【0007】

外相の適切な潤滑剤の選択および割合は、開発下の投与形態の物理的性質に大きな影響を有するため、特に重要である。その選択および割合は、カプセルまたは錠剤を充たす物質が適切な機器において困難を伴わずに長期にわたって処理され得るかどうか、または錠剤が機器の圧縮成型型にこびりつくかどうかを決定する。そのため十分な潤滑剤が、外相に添加されなければならない。しかし、潤滑剤の割合が高すぎると、その他の有害作用が存在する場合がある。例えば、顆粒が非常に撥水性になるために、得られた薬物が緩徐にしか崩壊せず、所望の溶解率（実際には30分後に活性物質が完全に溶出）に達しない場合がある。

【0008】

以下の公知の潤滑剤は、外相に用いることが可能である：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、滑石、ステアリルフマル酸ナトリウム、マクロゴール、または脂肪酸のグリセリンおよびステアリン酸との水素化エステル。

【0009】

例えば、クロドロネートの経口の投与形態を記載するEP-B0275468では、ステアリン酸マグネシウムおよび滑石を、外相において潤滑剤として共に使用している。EP-B0625355（ベーリンガー・マンハイムGmbH社）は、クロドロネートの投与形態の外相での唯一の潤滑剤として、ステアリン酸マグネシウムを開示してい

(6)

る。W093/21907（レイラスOy社、クロドロネート）の実施例1は、外相における潤滑剤として滑石およびステアリン酸マグネシウム、ならびに内相における潤滑剤としてステアリン酸の使用を記載している。W093/09785（プロクター・アンド・ギャンブル社、リセドロネート）の実施例3は、錠剤の核に対し5.8重量%の割合でのステアリン酸潤滑剤を開示している。

【0010】

しかし、特に活性物質の割合が低い場合には、30分後に85%の溶解率（活性物質の一樣でほとんど完全な溶出を示す）が得られないこと、または他にも室温を上回る加熱によるストレスの後に溶解率が急激に低下することから、その潤滑剤およびその濃度が最適ではないことが見出されている。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

そのため、本発明の目的は、活性物質がジホスホン酸または生理学的に適合するその塩であり、かつ活性物質が一樣に、かつ、ほとんど完全に30分以内に放出され、温度ストレス後でも溶解率の低下がないほど、十分安定な製薬学的投与形態を開発することである。これは、その投与形態中の高含量、低含量の双方の活性成分に当てはまるべきである。

【0012】

【課題を解決するための手段】

驚くべきことに、投与形態の総重量に対し5重量%未満（例えば0.1～4.9重量%）のステアリン酸潤滑剤を外相に含有する固体投与形態が、30分後に少なくとも85%の溶解率を有し、その率が、40～50℃の温度に数週間暴露された後でも変化しないことが見出されている。これは、その投与形態中の低含量、高含量の双方の活性成分に当てはまる。

【0013】

投与形態の総重量に対し5重量%未満の外相中のステアリン酸潤滑剤により、一方では錠剤またはカプセル充填剤が処理機器にこびりつかないほど十分な潤滑作用がもたらされ、他方では顆粒化した活性物質が撥水性とならない結果となる。

(7)

【0014】

そのため、本発明のこの様相は、活性物質がジホスホン酸または生理学的に適合するその塩であり、（場合によっては製薬学的佐剤を共に含む）顆粒形態の活性物質が内相に存在し、外相が投与形態の総重量に対し5重量%未満の割合でステアリン酸の形態での潤滑剤を含有する、固体の製薬学的投与形態に関する。

【0015】

外相は、投与形態の総重量に対し好ましくは0.1～3重量%、特に0.9～3重量%の割合でステアリン酸を含有する。特に好ましくは、ステアリン酸を投与形態の総重量に対し1.5～2.7重量%の割合で添加し、その場合溶出率は少なくとも90%となる（米国薬局方の後パドル法で決定）。

【0016】

顆粒化した活性物質は、製薬学的に許容される佐剤および／またはラクトース、デンプン、グルコース、マンニトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、または当該技術分野のこの目的で公知のその他の物質のような添加剤を含有することが可能である。

【0017】

本発明による投与形態は、外相にその他の製薬学的佐剤（より詳細には崩壊剤であり、公知の崩壊剤は全て使用可能）を含有することも可能である。より詳細には、架橋性ポリビニルピロリドン（クロスボビドン（米国薬局方国民医薬品集））は、本発明の目的の崩壊剤として良好に働いている。

【0018】

以下のビスホスホン酸塩は、遊離酸あるいは製薬学的に適合する塩または水和物（特にナトリウム塩）の形態で本発明により使用し得る活性物質である：

（4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン）ビスホスホン酸塩（アレンドロネート）、

（ジクロロメチレン）ビスホスホン酸塩（クロドロネート）、

〔1-ヒドロキシ-3-（1-ピロリジニル）-プロピリデン〕ビスホスホン酸塩（EB-1053）、

（1-ヒドロキシエチリデン）ビスホスホン酸塩（エチドロネート）、

(8)

〔1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)プロピリデン〕ビスホスホン酸塩 (イバンドロネート)、

〔(シクロヘプチルアミノ)-メチレン〕ビスホスホン酸塩 (インカドロネート)、

(6-アミノ-1-ヒドロキシヘキシリデン)ビスホスホン酸塩 (ネリドロネート)、

〔3-(ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシプロピリデン〕ビスホスホン酸塩 (オルパドロネート)、

(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン)ビスホスホン酸塩 (パミドロネート)、

〔1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチレン〕ビスホスホン酸塩 (リセドロネート)、

〔〔(4-クロロフェニル)チオール〕メチレン〕ビスホスホン酸塩 (チルドロネート)、

〔1-ヒドロキシ-2-イミダゾー(1, 2-a)ピリジン-3-イルエチリデン〕ビスホスホン酸塩 (YH529)、

〔1-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチリデン〕ビスホスホン酸塩 (ゾレドロネート)。

【0019】

イバンドロネート、エチドロネート、クロドロネート、リセドロネート、パミドロネート、またはアレンドロネート、あるいはその遊離酸は、本発明による好ましい活性物質である。これらの物質およびその製造は公知であり、例えば以下の参考文献に記載される：米国特許第4705651号（アレンドロネート）、米国特許第4927814号（イバンドロネート）、米国特許第3468935号、3400147号、3475486号（エチドロネート）、O. T. Quimby et al., J. Org. Chem. 32, 4111 (1967)（クロドロネート）、米国特許第4505321号（リセドロネート）、ならびに米国特許第4134969号および3962432号（パミドロネート）。

【0020】

本発明による投与形態の活性物質の割合は、その投与形態の総重量に対し95

(9)

重量%以下であることが可能である。その投与形態の総重量に対し0.2～30重量%の活性物質含量が、特に好ましい。本発明による方法を用いて、特に好ましくは0.25～100mg/単位用量、特に50mg/単位用量以下の活性物質を含有する経口投与形態を生成することが可能である。用語「単位用量」は、別々の投与形態、即ち別個の錠剤またはカプセルを意味する。

【0021】

本発明により特に好ましいのは、活性物質がイバンドロン酸（1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチル)アミノプロピル-1,1-ジホスホン酸）または生理学的に適合するその塩（例えばナトリウム塩）である投与形態である。

【0022】

本発明による投与形態を調製するために、成分を乾式混合する。好ましくはデンプンのりまたはポリビニルピロリドンK25のような従来の結合剤を共に含む（場合によっては製薬学的に許容される添加剤および佐剤（内相の賦形剤）を添加した）活性物質を湿式顆粒化する。その後、その湿式顆粒を乾燥およびスクリーニングする。

【0023】

その後、外相を混合物に添加する。最初に外相成分（ステアリン酸および佐剤）を共に混合して、さらなる段階で顆粒に添加するか、または外相のステアリン酸およびいかなるその他の佐剤を、別個に直接顆粒に添加する、のいずれかである。

【0024】

本発明による混合物は、自動装置を用いて容易に処理して、その後圧縮して錠剤を形成するか、または従来のゼラチンカプセルに充填することが可能である。そのように調製した錠剤を、例えばW097/39755に記載のような従来のフィルムでコーティングしてもよい。

【0025】

したがって、本発明は、活性物質がジホスホン酸または生理学的に適合するその塩であり、ここで活性物質を公知の方法により製薬学的佐剤で処理し顆粒を得

(10)

て、5重量%未満のステアリン酸潤滑剤を得られた内相に添加し（場合によってはさらに佐剤を混合物に添加して）、混合物をカプセルに充填するかまたは圧縮して錠剤を形成する、固体の製薬学的投与形態を製造する方法にも関する。

【0026】

錠剤およびカプセルのサイズは、好ましくは0.25～100mg/単位用量の活性物質濃度を与えるように選択する。これは、活性物質の生物学的効能およびそれを増大させ得るいかなる佐剤に応じて、本発明による投与形態のサイズを決定する。

【0027】

外相に5重量%未満のステアリン酸を含有する、本発明により製造される投与形態は、自由流動性で注入可能な組成物をもたらす、圧縮またはカプセルに充填する際に、成形型または成形道具に付着しない。

【0028】

外相に同量のステアリン酸マグネシウム潤滑剤を用いた比較テストでは、56%というインビトロ溶出率が30分後に見出された。追加として、乾燥した食器棚で40～50℃で数週間これらのカプセルに熱ストレスを加え、再び溶出率を測定したところ、30分値は30%未満に低下した。

【0029】

追加として、本発明を以下の実施例に記載するが、本発明はそれにより限定されることはない。

【0030】

比較実施例1：

1. 8重量%のステアリン酸マグネシウム潤滑剤を含有する5.0mgカプセルの製造

【0031】

【表1】

(11)

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム、一水和物	5.63
2	ラクトース 200 (D80)	19.37
3	ラクトース D30	249.00
4	ポリビニルピロリドン K25	9.00
5	ラクトース D30	128.00
6	架橋したポリビニルピロリドン	25.00
7	ステアリン酸マグネシウム	8.00
	重量	<u>444.00</u>

【0032】

活性物質の量は、5.0mgの遊離酸と同等であった。

処理：

予備混合物を、活性物質（項目1）およびラクトース200（項目2）から生成した。その後、ポリビニルピロリドン結合剤（項目4）を用いて、予備混合物を、ラクトースD30（項目3）のような追加の佐剤と共に湿式顆粒化した。その後、追加のラクトース（項目5）を、乾燥およびスクリーニングの後の顆粒と混合した。その後、外相の添加剤（項目6および7）を、別個に混合物に添加した。

得られた物質を、適当な機器でカプセルに充填した。工程間管理の一部としてカプセルをテストしたところ、製造直後は56%という30分後のインビトロ溶出率を有した。溶出率は、米国薬局方の後パドル法で決定した。

【0033】

比較実施例2：

0.91重量%のステアリン酸マグネシウム潤滑剤を含有する5.0mgカプセルの製造

【0034】

【表2】

(12)

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム、一水和物	5.63
2	ラクトース D80	19.37
3	ラクトース D30	249.00
4	ポリビニルピロリドン K25	9.00
5	ラクトース D30	128.00
6	架橋したポリビニルピロリドン	25.00
7	ステアリン酸マグネシウム	4.00
	重量	<u>444.00</u>

【0035】

活性物質の量は、5.0mgの遊離酸と同等であった。

カプセルは、比較実施例1と同様に製造した。

30分後のインビトロ溶出の結果は、56%であった。

乾燥した食器棚で40～50℃で数週間、比較実施例1および2のカプセルに熱ストレスを加え、その後再び溶出率を決定した。これは、30%未満という30分値に低下した

【0036】

【実施例】

実施例1：

0.9および1.8重量%のステアリン酸潤滑剤を含有する本発明による5.0mgカプセルの製造

【0037】

【表3】

(13)

項目	組成物	a) (mg/ カプセル)	b) (mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム、一水和物	5.63	5.63
2	ラクトース D80	19.37	19.37
3	ラクトース D30	249.00	249.00
4	ポリビニルピロリドン K25	9.00	9.00
5	ラクトース D30	128.00	128.00
6	架橋したポリビニルピロリドン	25.00	25.00
7	ステアリン酸	(0.9%) 4.00	(1.8%) 8.00
	重量	<u>444.00</u>	444.00

【0038】

カプセル充填材を、比較実施例1および2と同様に製造した。これらの実施例と同様に、添加剤6および7で外相を構成させた。

乾燥およびスクリーニングの後、材料をサイズ0のカプセルに充填した。

30分後のインビトロ溶出の結果は、

a) 4.0mgステアリン酸を含有するバッチで90%、

b) 8.0mgステアリン酸を含有するバッチで101%であった。

本実施例1のカプセルも、乾燥オーブンで50℃で数週間熱ストレスを加えた。その後、溶解率を決定したところ、熱ストレス前と同様であった。

【0039】

実施例2：

2.5重量%のステアリン酸潤滑剤を含有する本発明による20mg錠剤の製造

【0040】

【表4】

(14)

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム	21.38
2	ラクトース D30	45.52
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.00
4	微晶性セルロース	3.00
5	架橋したポリビニルピロリドン	5.50
6	ステアリン酸	(2.5%) 2.00
	重量	79.40

【0041】

活性物質の量は、20.0mgの遊離酸と同等であった。

処理：

活性物質を佐剤（項目2、3、および4）と混合して、水で湿式顆粒化した。外相を構成する混合物（項目5および6）を、乾燥およびスクリーニングの後顆粒に添加した。その後、圧縮の準備が整った材料を、圧縮して錠剤を形成させた。

得られた錠剤で、製造直後のインビトロ溶出率をテストした。30分後の値は102%であった。

【0042】

実施例3：

2.5重量%のステアリン酸潤滑剤を含有する本発明による50mg錠剤の製造

【0043】

【表5】

(15)

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム	53.45
2	ラクトース D30	113.80
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.00
4	微晶性セルロース	7.50
5	架橋したポリビニルピロリドン	13.75
6	ステアリン酸	(2.5%) 5.00
	重量	198.50

【0044】

活性物質の量は、50.0mgの遊離酸と同等であった。

処理：

活性物質を佐剤（項目2、3、および4）と混合して、水で湿式顆粒化した。外相の構成物（項目5および6）を、乾燥およびスクリーニングの後顆粒と別個に混合した。その後、加圧の準備が整った材料を、圧縮して錠剤を形成させた。

40℃以下の種々の温度で安定性をテストする際、種々の時間間隔の後溶出率を繰り返し決定した。40℃の温度では26週間後でも、最初の溶出率との観察可能な差はなかった。

(16)

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年9月18日(2000.9.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 固形単位用量形態の医薬組成物であって、該用量形態が、用量形態中に約0.25～約100mgの量で存在しているジホスホン酸又は生理学的に適合し得るその塩を活性物質として含む内相、及びステアリン酸を該用量形態の約5重量%未満の量で含有する外相を含む医薬組成物。

【請求項2】 該用量形態の外相が、ステアリン酸を該用量形態の約0.1～約3重量%含む、請求項1記載の組成物。

【請求項3】 該用量形態の外相が、ステアリン酸を該用量形態の約0.98～約3重量%含む、請求項1記載の組成物。

【請求項4】 該用量形態の外相が、ステアリン酸を該用量形態の約1.5～約2.7重量%含む、請求項1記載の組成物。

【請求項5】 該活性物質が、イバンドロネート、エチドロネート、クロドロネート、リセドロネート、パミドロネート、アレンドロネート及びそれらの対応する遊離酸からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項6】 活性物質が、約0.5～約50mgの量で用量形態中に存在する、請求項1記載の組成物。

【請求項7】 用量形態の外相が、崩壊剤を含有する、請求項1記載の組成物。

【請求項8】 該崩壊剤が、架橋したポリビニルピロリドンである、請求項7記載の組成物。

【請求項9】 該固形単位用量形態が、タブレット及びカプセルからなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

(17)

【請求項10】 固形単位用量形態の医薬組成物を製造する方法であって、結合剤とジホスホン酸又は生理学的に適合しうるその塩とを水とともに顆粒化して顆粒を形成すること；

該顆粒を5%未満のステアリン酸と混合して、内相と外相とを有する混合物であって、該混合物の内相が該顆粒を含有し、該混合物の外相が、該混合物の約5重量%未満の量でステアリン酸を含む混合物を形成すること；及び

該混合物から固形単位用量形態を形成することを含む製造方法。

【請求項11】 該ステアリン酸と該顆粒を混合する前にステアリン酸に少なくとも1種の佐剤を添加する、請求項10記載の方法。

【請求項12】 該混合物の外相が、少なくとも1種の佐剤を含有し、該佐剤が、顆粒に個別に添加される、請求項10記載の方法。

【請求項13】 少なくとも1種の佐剤を、結合剤及びジホスホン酸又は生理学的に適合し得る塩と一緒に顆粒化し、該佐剤が、ラクトース、デンプン、グルコース、マンニトール、炭酸カルシウム、燐酸カルシウム、微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンからなる群から選択される、請求項10記載の方法。

【請求項14】 以下、特に実施例に記載された、投与医薬用量形態及びその製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性物質としてジホスホン酸または生理学的に適合するその塩、および外相中に潤滑剤としてステアリン酸を含有する、固体の製薬学的投与形態に

(18)

関する。本発明は、前記投与形態を調製する方法にも関する。

【0002】

【従来の技術】

ジホスホン酸の製薬学的投与形態は、カルシウム代謝疾患の処置として公知である。これらの活性物質を含有する薬物は、高カルシウム血症を処置するため、および骨転移からもたらされる腫瘍性骨溶解 (tumour osteolysis) を処置するためにも用いられる。それらは、骨粗しょう症およびその結果生じた疼痛の処置への使用にも成功することが可能である。

【0003】

この種の疾患を処置するための活性物質は、長期にわたって投与しなければならないことがしばしばあり、経口での適用は、通常、患者がより許容するために非常に有利である。

【0004】

経口の投与形態は、数種のジホスホン酸およびその塩の例で公知である。例えば、EP-B0275468、EP-B0625355 (両者ともベーリンガー・マンハイム社) および W093/21907 (レイラスOy社 (Leiras Oy)) は、クロドロロン酸 (ジクロロメチレンジホスホン酸) またはその塩を含有する製薬学的調製物を開示している。W093/09785 (プロクター・アンド・ギャンブル・ファーマシューティカルズ社) は、リセドロネート (3-ピリジル-1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸の塩) の経口の投与形態を開示している。W093/21907およびW093/09785は、5または5.5を超えるpHでのみ溶解するコーティングと共に提供される経口の投与形態を記載している。目的は、その投与形態が胃を通過して移行し、活性成分が腸管においてのみ溶出されることを確実にすることである。

【0005】

先行技術で記載されるジホスホン酸またはその塩の固体投与形態は、活性物質および選択された製薬学的佐剤を含有し、より詳細には調製物がカプセル充填機または錠剤成形圧縮機で容易に処理され得ることを確実にするために、活性成分は内相において、選択された製薬学的佐剤は外相において適合性がなければならない。例えば、EP-B0275468は、顆粒中に、活性成分が80~95%の高割合、

(19)

充填剤含量が2～10%、および潤滑剤含量が0～5%で、それに潤滑剤（好ましくはステアリン酸マグネシウムおよび滑石が1～5%の割合）の形態の外相を添加したクロドロネート含有薬物を記載している。

【0006】

カプセルまたは錠剤またはその他の固体投与形態の開発の際は、通常、外相の佐剤に特に注意が払われる。

【0007】

外相の適切な潤滑剤の選択および割合は、開発下の投与形態の物理的性質に大きな影響を有するため、特に重要である。その選択および割合は、カプセルまたは錠剤を充たす物質が適切な機器において困難を伴わずに長期にわたって処理され得るかどうか、または錠剤が機器の圧縮成型型にこびりつくかどうかを決定する。そのため十分な潤滑剤が、外相に添加されなければならない。しかし、潤滑剤の割合が高すぎると、その他の有害作用が存在する場合がある。例えば、顆粒が非常に撥水性になるために、得られた薬物が緩徐にしか崩壊せず、所望の溶解率（実際には30分後に活性物質が完全に溶出）に達しない場合がある。

【0008】

以下の公知の潤滑剤は、外相に用いることが可能である：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、滑石、ステアリルフマル酸ナトリウム、マクロゴール、または脂肪酸のグリセリンおよびステアリン酸との水素化エステル。

【0009】

例えば、クロドロネートの経口の投与形態を記載するEP-B0275468では、ステアリン酸マグネシウムおよび滑石を、外相において潤滑剤として共に使用している。EP-B0625355（ペーリンガー・マンハイムGmbH社）は、クロドロネートの投与形態の外相での唯一の潤滑剤として、ステアリン酸マグネシウムを開示している。W093/21907（レイラスOy社、クロドロネート）の実施例1は、外相における潤滑剤として滑石およびステアリン酸マグネシウム、ならびに内相における潤滑剤としてステアリン酸の使用を記載している。W093/09785（プロクター・アンド・ギャンブル社、リセドロネート）の実施例3は、錠剤の核に対し5.8重量%の割合でのステアリン酸潤滑剤を開示している。

(20)

【0010】

しかし、特に活性物質の割合が低い場合には、30分後に85%の溶解率（活性物質の一樣でほとんど完全な溶出を示す）が得られないこと、または他にも室温を上回る加熱によるストレスの後に溶解率が急激に低下することから、その潤滑剤およびその濃度が最適ではないことが見出されている。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

そのため、本発明の目的は、活性物質がジホスホン酸または生理学的に適合するその塩であり、かつ活性物質が一樣に、かつ、ほとんど完全に30分以内に放出され、温度ストレス後でも溶解率の低下がないほど、十分安定な製薬学的投与形態を開発することである。これは、その投与形態中の高含量、低含量の双方の活性成分に当てはまるべきである。

【0012】

【課題を解決するための手段】

驚くべきことに、投与形態の総重量に対し5重量%未満（例えば0.1～4.9重量%）のステアリン酸潤滑剤を外相に含有する固体投与形態が、30分後に少なくとも85%の溶解率を有し、その率が、40～50℃の温度に数週間暴露された後でも変化しないことが見出されている。これは、その投与形態中の低含量、高含量の双方の活性成分に当てはまる。

【0013】

投与形態の総重量に対し5重量%未満の外相中のステアリン酸潤滑剤により、一方では錠剤またはカプセル充填剤が処理機器にこびりつかないほど十分な潤滑作用がもたらされ、他方では顆粒化した活性物質が撥水性とならない結果となる。

【0014】

そのため、本発明のこの様相は、活性物質がジホスホン酸または生理学的に適合するその塩であり、（場合によっては製薬学的佐剤を共に含む）顆粒形態の活性物質が内相に存在し、外相が投与形態の総重量に対し5重量%未満の割合でステアリン酸の形態での潤滑剤を含有する、固体の製薬学的投与形態に関する。

(21)

【0015】

本発明は、特に、固形単位用量形態の医薬組成物であって、該用量形態が、活性物質としてジホスホン酸又は生理学的に適合し得るその塩を含有する内相（該活性物質は、約0.25～約100mgの量で該用量形態中に存在する）及びステアリン酸を該用量形態の5重量%より少ない量含む外相を含む、医薬組成物に関する。

【0016】

外相は、投与形態の総重量に対し好ましくは0.1～3重量%、特に0.9～3重量%の割合でステアリン酸を含有する。特に好ましくは、ステアリン酸を投与形態の総重量に対し1.5～2.7重量%の割合で添加し、その場合溶出率は少なくとも90%となる（米国薬局方の後パドル法で決定）。

【0017】

顆粒化した活性物質は、製薬学的に許容される佐剤および／またはラクトース、デンプン、グルコース、マンニトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、または当該技術分野のこの目的で公知のその他の物質のような添加剤を含有することが可能である。

【0018】

本発明による投与形態は、外相にその他の製薬学的佐剤（より詳細には崩壊剤であり、公知の崩壊剤は全て使用可能）を含有することも可能である。より詳細には、架橋性ポリビニルピロリドン（クロスボイドン（米国薬局方国民医薬品集））は、本発明の目的の崩壊剤として良好に働いている。

【0019】

以下のビスホスホン酸塩は、遊離酸あるいは製薬学的に適合する塩または水和物（特にナトリウム塩）の形態で本発明により使用し得る活性物質である：

（4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン）ビスホスホン酸塩 （アレンドロネート）、

（ジクロロメチレン）ビスホスホン酸塩 （クロドロネート）、

〔1-ヒドロキシ-3-（1-ピロリジニル）-プロピリデン〕ビスホスホン酸塩 （EB-1053）、

(22)

(1-ヒドロキシエチリデン) ビスホスホン酸塩 (エチドロネート)、
 [1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ) プロピリデン] ビスホスホン
 酸塩 (イバンドロネート)、
 [(シクロヘプチルアミノ)-メチレン] ビスホスホン酸塩 (インカドロネ
 ート)、
 (6-アミノ-1-ヒドロキシヘキシリデン) ビスホスホン酸塩 (ネリドロネ
 ート)、
 [3-(ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシプロピリデン] ビスホスホン酸塩
 (オルパドロネート)、
 (3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン) ビスホスホン酸塩 (パミドロネ
 ート)、
 [1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチレン] ビスホスホン酸塩 (リ
 セドロネート)、
 [[(4-クロロフェニル) チオール] メチレン] ビスホスホン酸塩 (チルド
 ロネート)、
 [1-ヒドロキシ-2-イミダゾ-(1, 2-a) ピリジン-3-イルエチリデ
 ン] ビスホスホン酸塩 (YH529)、
 [1-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-1-イル) エチリデン] ビスホ
 スホン酸塩 (ゾレドロネート)。

【0020】

イバンドロネート、エチドロネート、クロドロネート、リセドロネート、パミ
 ドロネート、またはアレンドロネート、あるいはその遊離酸は、本発明による好
 ましい活性物質である。これらの物質およびその製造は公知であり、例えば以下
 の参考文献に記載される：米国特許第4705651号（アレンドロネート）、米国特
 許第4927814号（イバンドロネート）、米国特許第3468935号、3400147号、34754
 86号（エチドロネート）、O. T. Quimby et al., J. Org. Chem. 32, 4111 (196
 7)（クロドロネート）、米国特許第4505321号（リセドロネート）、ならびに米
 国特許第4134969号および3962432号（パミドロネート）。

【0021】

(23)

本発明による投与形態の活性物質の割合は、その投与形態の総重量に対し95重量%以下であることが可能である。その投与形態の総重量に対し0.2~30重量%の活性物質含量が、特に好ましい。本発明による方法を用いて、特に好ましくは0.25~100mg/単位用量、特に50mg/単位用量以下の活性物質を含有する経口投与形態を生成することが可能である。用語「単位用量」は、別々の投与形態、即ち別個の錠剤またはカプセルを意味する。

【0022】

本発明により特に好ましいのは、活性物質がイバンドロン酸（1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ベンチル)アミノプロピル-1,1-ジホスホン酸）または生理学的に適合するその塩（例えばナトリウム塩）である投与形態である。

【0023】

本発明の組成物を製造するために、該工程は、結合剤及びジホスホン酸又は生理学的に適合し得るその塩と水とを顆粒化する顆粒の形成；

該顆粒と、約5%未満のステアリン酸を混合する、内相と外相を有する混合物の形成（ここで、該混合物の内相は、該顆粒を含有し、該混合物の外相は、ステアリン酸を該混合物の約5重量%未満の量で含有する）；及び

該混合物からの、固形単位用量形態の形成を含む。

【0024】

本発明による投与形態を調製するために、成分を乾式混合する。好ましくはデンプンのりまたはポリビニルピロリドンK25のような従来の結合剤を共に含む（場合によっては製薬学的に許容される添加剤および佐剤（内相の賦形剤）を添加した）活性物質を湿式顆粒化する。その後、その湿式顆粒を乾燥およびスクリーニングする。

【0025】

その後、外相を混合物に添加する。最初に外相成分（ステアリン酸および佐剤）を共に混合して、さらなる段階で顆粒に添加するか、または外相のステアリン酸およびいかなるその他の佐剤を、別個に直接顆粒に添加する、のいずれかであ

(24)

る。

【0026】

本発明による混合物は、自動装置を用いて容易に処理して、その後圧縮して錠剤を形成するか、または従来のゼラチンカプセルに充填することが可能である。そのように調製した錠剤を、例えばW097/39755に記載のような従来のフィルムでコーティングしてもよい。

【0027】

したがって、本発明は、活性物質がジホスホン酸または生理学的に適合するその塩であり、ここで活性物質を公知の方法により製薬学的佐剤で処理し顆粒を得て、5重量%未満のステアリン酸潤滑剤を得られた内相に添加し（場合によってはさらに佐剤を混合物に添加して）、混合物をカプセルに充填するかまたは圧縮して錠剤を形成する、固体の製薬学的投与形態を製造する方法にも関する。

【0028】

錠剤およびカプセルのサイズは、好ましくは0.25～100mg/単位用量の活性物質濃度を与えるように選択する。これは、活性物質の生物学的効能およびそれを増大させ得るいかなる佐剤に応じて、本発明による投与形態のサイズを決定する。

【0029】

外相に5重量%未満のステアリン酸を含有する、本発明により製造される投与形態は、自由流動性で注入可能な組成物をもたらし、圧縮またはカプセルに充填する際に、成型型または成型道具に付着しない。

【0030】

外相に同量のステアリン酸マグネシウム潤滑剤を用いた比較テストでは、56%というインビトロ溶出率が30分後に見出された。追加として、乾燥した食器棚で40～50℃で数週間これらのカプセルに熱ストレスを加え、再び溶出率を測定したところ、30分値は30%未満に低下した。

【0031】

追加として、本発明を以下の実施例に記載するが、本発明はそれにより限定されることはない。

(25)

【0032】

比較実施例 1 :

1. 8 重量%のステアリン酸マグネシウム潤滑剤を含有する 5. 0 mg カプセルの製造

【0033】

【表 1】

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム, 一水和物	5.63
2	ラクトース 200 (D80)	19.37
3	ラクトース D30	249.00
4	ポリビニルピロリドン K25	9.00
5	ラクトース D30	128.00
6	架橋したポリビニルピロリドン	25.00
7	ステアリン酸マグネシウム	8.00
	重量	<u>444.00</u>

【0034】

活性物質の量は、5. 0 mg の遊離酸と同等であった。

処理 :

予備混合物を、活性物質 (項目 1) およびラクトース 200 (項目 2) から生成した。その後、ポリビニルピロリドン結合剤 (項目 4) を用いて、予備混合物を、ラクトース D30 (項目 3) のような追加の佐剤と共に湿式顆粒化した。その後、追加のラクトース (項目 5) を、乾燥およびスクリーニングの後の顆粒と混合した。その後、外相の添加剤 (項目 6 および 7) を、別個に混合物に添加した。

得られた物質を、適当な機器でカプセルに充填した。工程間管理の一部としてカプセルをテストしたところ、製造直後は 56% という 30 分後のインビトロ溶出率を有した。溶出率は、米国薬局方の後パドル法で決定した。

【0035】

比較実施例 2 :

(26)

0.91重量%のステアリン酸マグネシウム潤滑剤を含有する5.0mgカプセルの製造

【0036】

【表2】

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム、一水和物	5.63
2	ラクトース D80	19.37
3	ラクトース D30	249.00
4	ポリビニルピロリドン K25	9.00
5	ラクトース D30	128.00
6	架橋したポリビニルピロリドン	25.00
7	ステアリン酸マグネシウム	4.00
	重量	<u>444.00</u>

【0037】

活性物質の量は、5.0mgの遊離酸と同等であった。

カプセルは、比較実施例1と同様に製造した。

30分後のインビトロ溶出の結果は、56%であった。

乾燥した食器棚で40～50℃で数週間、比較実施例1および2のカプセルに熱ストレスを加え、その後再び溶出率を決定した。これは、30%未満という30分値に低下した

【0038】

【実施例】

実施例1：

0.9および1.8重量%のステアリン酸潤滑剤を含有する本発明による5.0mgカプセルの製造

【0039】

【表3】

(27)

項目	組成物	a) (mg/ カプセル)	b) (mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム、 一水和物	5.63	5.63
2	ラクトース D80	19.37	19.37
3	ラクトース D30	249.00	249.00
4	ポリビニルピロリドン K25	9.00	9.00
5	ラクトース D30	128.00	128.00
6	架橋したポリビニルピロリドン	25.00	25.00
7	ステアリン酸	(0.9%) 4.00	(1.8%) 8.00
	重量	<u>444.00</u>	444.00

【0040】

カプセル充填材を、比較実施例 1 および 2 と同様に製造した。これらの実施例と同様に、添加剤 6 および 7 で外相を構成させた。

乾燥およびスクリーニングの後、材料をサイズ 0 のカプセルに充填した。

30 分後のインビトロ溶出の結果は、

a) 4.0 mg ステアリン酸を含有するバッチで 90 %、

b) 8.0 mg ステアリン酸を含有するバッチで 101 % であった。

本実施例 1 のカプセルも、乾燥オーブンで 50 °C で数週間熱ストレスを加えた。その後、溶解率を決定したところ、熱ストレス前と同様であった。

【0041】

実施例 2 :

2. 5 重量%のステアリン酸潤滑剤を含有する本発明による 20 mg 錠剤の製造

【0042】

【表 4】

(28)

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム	21.38
2	ラクトース D30	45.52
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.00
4	微晶性セルロース	3.00
5	架橋したポリビニルピロリドン	5.50
6	ステアリン酸	(2.5%) 2.00
	重量	79.40

【0043】

活性物質の量は、20.0mgの遊離酸と同等であった。

処理：

活性物質を佐剤（項目2、3、および4）と混合して、水で湿式顆粒化した。外相を構成する混合物（項目5および6）を、乾燥およびスクリーニングの後顆粒に添加した。その後、圧縮の準備が整った材料を、圧縮して錠剤を形成させた。

得られた錠剤で、製造直後のインビトロ溶出率をテストした。30分後の値は102%であった。

【0044】

実施例3：

2.5重量%のステアリン酸潤滑剤を含有する本発明による50mg錠剤の製造

【0045】

【表5】

(29)

項目	組成物	(mg/ カプセル)
1	Na-イバンドロネートナトリウム	53.45
2	ラクトース D30	113.80
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.00
4	微晶性セルロース	7.50
5	架橋したポリビニルピロリドン	13.75
6	ステアリン酸	(2.5%) 5.00
	重量	198.50

【0046】

活性物質の量は、50.0mgの遊離酸と同等であった。

処理：

活性物質を佐剤（項目2、3、および4）と混合して、水で湿式顆粒化した。外相の構成物（項目5および6）を、乾燥およびスクリーニングの後顆粒と別個に混合した。その後、加圧の準備が整った材料を、圧縮して錠剤を形成させた。

40℃以下の種々の温度で安定性をテストする際、種々の時間間隔の後溶出率を繰り返し決定した。40℃の温度では26週間後でも、最初の溶出率との観察可能な差はなかった。

の形態の潤滑剤を含有する、固体の製薬学的投与形態に関する。

(30)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 99/07287	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/66 A61K9/20 A61K9/48	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A	EP 0 275 468 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 July 1988 (1988-07-27) cited in the application page 2, line 15-21 page 2, column 40-44 page 2, line 51,52 page 3, line 5-9 examples claims
A	WO 93 21907 A (LEIRAS OY ;POSTI JUHANI (FI); KATILA KIRSI (FI); RANTALA PERTTI (F) 11 November 1993 (1993-11-11) cited in the application page 1, line 3-7 page 4, line 1-9 page 5, line 1-28 page 6, line 21-25
-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 19 January 2000	Date of mailing of the international search report 26/01/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Epskamp, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

(31)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Int. Journal Application No. PCT/EP 99/07287
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 41618 A (SANOFI WINTHROP INC) 27 December 1996 (1996-12-27) page 13, line 8-11 examples 3,4,6 -----	1-12

1

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

(32)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0275468 A	27-07-1988	AT 60711 T	15-02-1991
		CA 1298196 A	31-03-1992
		DK 658387 A	21-06-1988
		GR 3001615 T	23-11-1992
		HK 59894 A	08-07-1994
		SG 21094 G	10-06-1994
		US 4859472 A	22-08-1989
WO 9321907 A	11-11-1993	SE 501389 C	30-01-1995
		AT 143802 T	15-10-1996
		AU 3955093 A	29-11-1993
		CA 2134196 A	11-11-1993
		CZ 9402614 A	15-02-1995
		DE 69305335 D	14-11-1996
		DE 69305335 T	30-04-1997
		DE 637236 T	06-07-1995
		DK 637236 T	17-03-1997
		EP 0637236 A	08-02-1995
		ES 2094539 T	16-01-1997
		FI 944961 A	21-10-1994
		GR 3022249 T	30-04-1997
		HK 13097 A	14-02-1997
		HU 74572 A	28-01-1997
		IL 105403 A	10-03-1998
		JP 7505898 T	29-06-1995
WO 9641618 A	27-12-1996	NO 944001 A	21-10-1994
		SE 9201299 A	25-10-1993
		US 5525354 A	11-06-1996
		US 5656288 A	12-08-1997
		AU 5980896 A	09-01-1997
		BR 9609477 A	25-05-1999
		CA 2223568 A	27-12-1996
		EP 0831789 A	01-04-1998
		JP 11507924 T	13-07-1999
		NO 975634 A	29-01-1998

(33)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K 47/32		A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 3/14		A 6 1 P 3/14	
19/10		19/10	
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C U, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD , GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, L K, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK , MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, T M, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA , ZW		
(72) 発明者	ヴォーク, ハインリヒ ドイツ国、デー-69514 ラウデンバッハ、 リンデンシュトラ-セ 6		
Fターム (参考)	4C076 AA31 AA36 AA54 BB01 CC21 DD41 DD67 EE25B FF06 FF57 4C086 AA01 DA34 MA02 MA03 MA05 MA07 MA09 MA35 MA37 MA41 MA52 NA11 ZA97 ZC21		